

# Muscle wasting in COPD : a metabolic and functional perspective

Citation for published version (APA):

Engelen, M. P. K. J. (2000). *Muscle wasting in COPD : a metabolic and functional perspective*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. UM. <https://doi.org/10.26481/dis.20001222me>

## Document status and date:

Published: 01/01/2000

## DOI:

[10.26481/dis.20001222me](https://doi.org/10.26481/dis.20001222me)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## CHAPTER 12

### Summary / Samenvatting

## SUMMARY

This thesis describes the role of muscle wasting in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) from a metabolic and functional perspective. Three main topics were addressed in this patient population: characterization of muscle wasting in relation to skeletal muscle function (part 1); analysis of whole body protein metabolism at rest and during exercise (part 2); analysis of the specific disturbances in amino acid status of the peripheral skeletal muscle at rest and during exercise (part 3).

### PART 1: Muscle wasting in relation to skeletal muscle function

In **chapter 2**, we determined whether dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is an applicable method in the clinical evaluation of body composition in COPD with special emphasis on fat-free mass (FFM) and bone mineral density. We compared FFM measured by DXA with values obtained by deuterium dilution in a group of stable patients with severe COPD. A high level of agreement was found between DXA and deuterium dilution in the estimation of FFM, although systematically higher values were given by DXA. This indicates that DXA appears to be a suitable alternative method to deuterium dilution for assessing FFM. Bone mineral density values as assessed by DXA were lower in the COPD group than in the healthy volunteers. The present data illustrate that DXA is an informative, convenient, non-invasive method to evaluate body composition clinically in COPD and also to identify the relatively high percentage of COPD patients with bone mineral loss.

In **chapter 3**, the results of a study on body composition in two groups of COPD patients were presented: COPD patients with and without radiologically diagnosed emphysema (EMPH+ and EMPH-, respectively). Differences in body composition were found between COPD patients and healthy controls despite comparable values for body mass index. Moreover, striking differences were found in body composition between the COPD subtypes. A relatively high proportion of the EMPH+ patients had weight loss and were underweight. Moreover, the EMPH+ patients had lower values for body mass index than the EMPH- patients, due to a lower fat mass, lean mass and bone mineral mass. However, a reduced lean mass and bone mineral mass were also found in EMPH- patients when compared to healthy controls, despite a relatively elevated fat mass. Although the precise factors responsible for the differences in body composition between the COPD subtypes are as yet unknown, the presence of marked static hyperinflation in the EMPH+ patients may play a role. The present data illustrate that different patterns of chronic tissue wasting can be distinguished in COPD patients with and without emphysema. This suggests that different regulatory mechanisms for disturbances in intermediary metabolism occur in COPD.

The functional consequences of FFM loss in COPD were studied in **chapter 4**. Besides whole body FFM, FFM of the extremity compartment was examined as it has been suggested to give a more detailed reflection of physically active muscle mass in daily

living. Whole body and extremity FFM were significantly lower in all COPD patients than in healthy controls, but trunk FFM was lower only in the EMPH+ patients. Extremity FFM was not different between the COPD subtype groups, despite significantly lower values for whole body and trunk FFM in the EMPH+ patients. This suggests that whole body FFM is not a good reflection of extremity FFM in the COPD groups. Skeletal muscle function in absolute terms and per kilogram of whole body FFM was significantly lower in the COPD patients than in the healthy volunteers. However, skeletal muscle function expressed per kilogram of extremity FFM was not significantly different between the COPD and control group. Skeletal muscle function was not different between the COPD subtypes EMPH+ and EMPH-, and no association was found between skeletal muscle function and airflow obstruction. The data in the present study suggest that the contractile properties of the peripheral skeletal muscles in COPD are independent of the presence of emphysema and the severity of airflow obstruction. Furthermore, extremity FFM assessment is informative when peripheral skeletal muscle function is evaluated in COPD.

## PART 2: Protein metabolism

In general, muscle wasting is the consequence of a negative protein balance, indicating an imbalance between the rate of protein synthesis and protein breakdown.

In **chapter 5**, we examined the effects of COPD on specific processes in whole body protein metabolism eg. protein synthesis, protein breakdown and net protein breakdown. Infusion of stable isotopes of the amino acids phenylalanine and tyrosine was performed in clinically and weight-stable patients with severe COPD without FFM depletion, and in age-matched controls. To exclude the potential influence of gender and systemic corticosteroid use on protein metabolism, all subjects studied were men and were free of systemic corticosteroids as maintenance medication. We observed substantial changes in whole body protein metabolism in the COPD patients in the postabsorptive state. Whole body protein synthesis as well as protein breakdown were higher in the COPD patients than in the age-matched controls, reflecting an elevated protein turnover. However, no enhanced net protein breakdown was found in these patients.

Besides overnight fasting, physical exercise is an everyday occurrence which may theoretically influence whole body protein metabolism. In **chapter 6**, we assessed the effect of 20 minutes of constant low intensity exercise on whole body protein synthesis and breakdown during exercise and recovery in stable severe COPD patients and healthy age-matched controls. Specifically in those COPD patients with emphysema, whole body protein turnover was suppressed both during exercise and for at least one hour post-exercise. No net protein breakdown was found in the COPD patients during exercise or recovery. The studies reported in part 2 showed that daily life conditions such as overnight fasting and low intensity exercise are able to induce considerable alterations in whole body protein turnover in clinically and weight-

stable COPD patients without FFM depletion. The precise mechanisms behind these alterations are as yet unknown and deserve further investigation.

### **PART 3: Amino acid status of the peripheral skeletal muscle at rest and during exercise**

Skeletal muscle serves as an important reserve system which in conditions of need maintains supplies of amino acids for metabolism and protein synthesis. Accordingly, we focused on amino acid status in peripheral skeletal muscle of COPD patients.

In **chapter 7**, we studied the amino acid profile of skeletal muscle in patients with COPD. Only small differences were present in skeletal muscle amino acid profile in the COPD group as a whole compared to healthy age-matched controls. However, striking differences were found between COPD patients with and without emphysema. Elevated values for most amino acids were present in the EMPH- patients compared to age-matched controls. In contrast, nearly all skeletal muscle amino acid levels were reduced in the EMPH+ patients. This implies that careful stratification and characterization of the COPD group is of importance when studying differences in muscle amino acid levels. The exact reasons for the observed discrepancy in muscle amino acid profile need further exploration. In plasma, we were specifically interested in the branched-chain amino acids since consistently reduced values have previously been reported in COPD. Factors possibly contributing to the alterations in plasma branched-chain amino acid profile namely hyperinsulinemia and lung function impairment, were examined. Leucine (LEU) was the only branched-chain amino acid which was decreased in the plasma of the COPD patients, whereas muscle to plasma LEU gradient was elevated. This suggests that specific alterations in LEU metabolism, eg. transmembrane amino acid transport system, are likely to be present in COPD. Increased insulin levels were found in the COPD patients. These increased insulin levels were associated with elevated values of muscle to plasma LEU gradient. This suggests that altered insulin regulation among other factors (eg. deprived nutritional state and systemic inflammation) may be involved in disturbances in LEU metabolism in COPD.

In **chapter 8**, particular attention was paid to the amino acid glutamate (GLU) which in normal conditions is present in high concentration in skeletal muscle. Intracellular GLU is known to be an important precursor for antioxidant (glutathione) and glutamine synthesis in muscle. In the present study, alterations in the concentration of GLU as substrate for glutamine and glutathione synthesis were studied in the skeletal muscle of COPD patients with emphysema. We observed reduced values for GLU, glutamine and glutathione in skeletal muscle of EMPH+ patients as compared to age-matched controls. Muscle GLU was strongly associated with glutathione but not with GLN in the COPD patients as well as in the controls. This suggests that avoiding depletion of intracellular GLU may be important in the prevention of oxidative stress in the skeletal muscle of COPD patients.

Lactic acidosis early in exercise commonly occurs in COPD and is detrimental to these patients since it puts an additional stress on their limited ventilatory system. In **chapter 9**, we studied the relationship between the venous lactate response to incremental exercise and glutamate levels in the skeletal muscle of COPD patients. We observed lower levels of muscle GLU at rest and lower values for lactate threshold during incremental exercise in patients with COPD than in age-matched controls. GLU as well as lactate threshold during exercise were even more severely reduced in those with emphysema. Elevated levels for muscle GLU and lactate threshold during exercise were found in physically active controls as compared to those who were physically inactive. This suggests that physical inactivity besides factors related to the presence of emphysema (eg. reduced diffusing capacity, reduced  $pO_2$ ) may contribute to the reduced GLU level in skeletal muscle at rest. A reduced muscle GLU level may contribute to the early lactate response during exercise in COPD patients because of a reduced shunting of pyruvate towards alanine instead of lactate.

Exercise is known to influence amino acid metabolism in healthy subjects. In **chapter 10**, the response of the total amino acid profile in skeletal muscle and plasma after 20 minutes of submaximal constant workrate cycle exercise was examined in COPD patients and healthy age-matched controls. In this study, exercise resulted in a reduction in the levels of most amino acids in muscle, whereas an increase was found in several plasma amino acids compared to normal. This suggests an elevated release of amino acids from muscle during exercise in COPD. The precise mechanisms behind this increased exercise-induced amino acid efflux remain to be elucidated.

In summary, in this thesis muscle wasting was studied in patients with COPD from a metabolic and functional perspective. Remarkably different patterns of tissue wasting were found among patients with COPD. It was shown that skeletal muscle weakness in COPD is associated with wasting of fat-free mass in the extremities. Furthermore, pronounced alterations were found in whole body protein metabolism in clinically and weight-stable COPD patients during everyday conditions i.e. after an overnight fast and during submaximal exercise. However, no net protein catabolism was found with fasting or exercise in these COPD patients. Disturbances in the amino acid profile of the skeletal muscle were found in COPD at rest as well as during exercise. Specific attention was paid to the reduced levels for the amino acid GLU as GLU is involved in many metabolic pathways at rest as well as during exercise.

In addition to the remarkable differences in body composition, pronounced changes were observed in protein metabolism and muscle amino acid status at rest and during exercise between COPD patients with and without emphysema. In order to explain the metabolic alterations underlying muscle wasting in COPD, more insight is needed into the role of specific mediators associated with emphysema. This information is likely to be important in the treatment of muscle wasting and in providing a rationale for more specific innovative treatments in COPD patients with and without emphysema.

## SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft de rol van spiermassaverlies bij patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD) vanuit een metabool en functioneel perspectief. Drie aandachtsgebieden werden onderscheiden: karakterisering van spiermassaverlies in relatie tot skeletspierfunctie (deel 1); analyse van het eiwitmetabolisme op geheel lichaamsniveau in rust en tijdens inspanning (deel 2); analyse van de stoornissen aanwezig in de aminozuurstatus van de perifere skeletspier in rust en na inspanning (deel 3).

### DEEL 1: Spiermassaverlies in relatie tot skeletspierfunctie

In **hoofdstuk 2** werd bestudeerd in hoeverre dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) een toepasbare methode is voor de klinische beoordeling van de lichaamssamenstelling in patiënten met COPD. De nadruk werd hierbij gelegd op de hoeveelheid vet-vrije massa (VVM), aangezien deze vaak verlaagd is in deze patiënten, en de botdichtheid. In een groep stabiele patiënten met ernstig COPD werd de hoeveelheid VVM (welke hoofdzakelijk uit spiermassa bestaat) gemeten met behulp van DXA en vergeleken met waarden verkregen met behulp van deuteriumdilutie als referentiemethode. Een hoge mate van overeenstemming werd gevonden voor VVM gemeten met beide methoden, ondanks het feit dat de VVM waarden gemeten met behulp van DXA systematisch hoger waren. Verder was de botdichtheid significant lager in de COPD groep dan in de gezonde op leeftijd gemaakte controlegroep. De huidige studie geeft dus aan dat DXA een informatieve, gemakkelijk toepasbare en niet-invasieve methode is in de klinische evaluatie van lichaamssamenstelling bij COPD patiënten en dat DXA tevens in staat is het relatief hoge percentage COPD patiënten met botmassaverlies te identificeren.

In **hoofdstuk 3** werd de lichaamssamenstelling van twee COPD subgroepen gekarakteriseerd. De VVM, botmassa en vetmassa van COPD patiënten met en zonder radiologisch gediagnostiseerd emfyseem werden vergeleken met die van gezonde controlepersonen. Verschillen in lichaamssamenstelling werden waargenomen tussen alle COPD patiënten en gezonde controles ondanks vergelijkbare waarden voor de quetelet-index ( $\text{gewicht}/\text{lengte}^2$ ). Daarnaast werden opmerkelijke verschillen in lichaamssamenstelling gevonden tussen de COPD subgroepen. Een relatief hoog percentage van de emfyseempatiënten werd gekenmerkt door recent gewichtsverlies. Bovendien hadden de emfyseempatiënten lagere waarden voor de quetelet-index dan de patiënten zonder emfyseem wat, naast een lagere VVM, voornamelijk het gevolg was van een lagere vetmassa. Ook in de COPD groep zonder emfyseem werden lagere waarden gevonden voor de 'lean' massa (=VVM-botmassa) en botmassa dan in de gezonde controlegroep, terwijl hun vetmassa behouden was. De data in deze studie laten zien dat verschillende patronen van chronische weefselverlies onderscheiden kunnen worden tussen COPD patiënten met en zonder emfyseem. Dit suggereert dat meerdere regulatiemechanismen ten grondslag liggen aan de gevonden stoornissen in het intermediairmetabolisme van COPD patiënten.

De functionele consequentie van VVM verlies in COPD werd onderzocht in **hoofdstuk 4**. Behalve het meten van de hoeveelheid VVM van het gehele lichaam werd de VVM van de extremiteiten bepaald aangezien in het algemeen verondersteld wordt dat de laatste maat een meer gedetailleerde weergave geeft van de fysiek actieve spiermassa. In beide COPD subgroepen was de VVM van het gehele lichaam evenals van de extremiteiten significant lager dan in de gezonde controlegroep. De VVM in de romp was daarentegen alleen verlaagd in de emfyseemgroep. VVM van de extremiteiten was niet verschillend tussen de COPD patiënten met en zonder emfyseem. Deze resultaten suggereren dat het meten van de VVM van het gehele lichaam van COPD patiënten een niet geheel correcte afspiegeling geeft van hun extremiteiten VVM. Absolute skeletspierfunctie evenals skeletspierfunctie uitgedrukt per kilogram VVM van het gehele lichaam waren significant lager in de COPD patiënten dan in de gezonde controlepersonen. Echter skeletspierfunctie uitgedrukt per kilogram extremiteiten VVM was niet significant verschillend tussen de COPD en controlegroep, en tussen de COPD patiënten met en zonder emfyseem. Verder was geen significante relatie aanwezig tussen de skeletspierfunctie en de mate van luchtwegobstructie in de COPD groep. De data zoals weergegeven in de huidige studie suggereren dat de contractiele eigenschappen van de perifere skeletspieren van COPD patiënten onafhankelijk zijn van de mate van luchtwegobstructie. Verder is de bepaling van extremiteiten VVM informatief bij de evaluatie van perifere skeletspierfunctie in patiënten met COPD.

## DEEL 2: Eiwitmetabolisme

In het algemeen kan gesteld worden dat spiermassaverlies het directe gevolg is van een negatieve eiwitbalans, wat impliceert dat de snelheid van eiwitsynthese verhoogd is ten opzichte van de snelheid van eiwitafbraak.

In **hoofdstuk 5** werd op geheel lichaamsniveau de effecten van COPD onderzocht op specifieke metabole processen zoals eiwitsynthese, eiwitafbraak en netto eiwitafbraak. In klinisch en gewicht stabiele patiënten met ernstig COPD zonder depletie van VVM werden de stabiele isotopen van de aminozuren phenylalanine en tyrosine geïnfundeerd. Om de mogelijke invloed van bekende versturende invloeden als geslacht en systemisch medicijngebruik op het eiwitmetabolisme uit te sluiten werden mannelijke patiënten geïnccludeerd die gedurende de laatste 6 maanden voor de meting geen orale corticosteroïden als onderhoudsmedicatie hadden gebruikt. Aanzienlijke verstoringen in het eiwitmetabolisme werden aangetroffen in de COPD patiënten in de nuchtere toestand. Zowel eiwitsynthese evenals eiwitafbraak waren verhoogd in de COPD groep in vergelijking met die van leeftijd-gematchte controles, wat duidt op een verhoogde eiwitturnover. Zoals verwacht resulteerde overnacht vasten in netto eiwitafbraak (= eiwitsynthese-afbraak) in beide groepen. Echter netto eiwitafbraak was niet hoger in de COPD groep dan in de controlegroep. Deze studie laat dus zien dat het eiwitstofwisseling reeds verstoord is in klinisch en gewicht stabiele COPD patiënten met behoud van VVM. Een mogelijke factor die hierbij een rol speelt is de verhoogde chronische systemische inflammatoire status in deze patiënten. Meer onderzoek is



noodzakelijk naar het effect van overnachtvasten op de eiwitturnover (synthese en afbraak) van COPD patiënten, die in een niet-stabiele situatie verkeren zoals tijdens een exacerbatie en tijdens een periode van onvrijwillig gewichtsverlies.

Naast vasten gedurende de nacht is lichamelijke inspanning een dagelijkse omstandigheid, die de eiwitstofwisseling ook kan beïnvloeden. In **hoofdstuk 6** is het effect van 20 minuten fietsinspanning op een lage intensiteit bestudeerd op de eiwitsynthese en eiwitafbraak van stabiele patiënten met ernstige COPD en gezonde gematchte controlepersonen. Zowel de eiwitafbraak als eiwitsynthese steeg tijdens inspanning in de controlegroep en in de COPD groep zonder emfyseem. In de herstelfase normaliseerde de eiwitafbraak en synthese zich onmiddellijk in beide groepen. In de emfyseemgroep, daarentegen, bleef de eiwitsynthese en afbraak (turnover) onveranderd tijdens inspanning, maar daalde in de herstelfase tot waarden beneden de beginwaarden. Deze verlaagde eiwitturnover bleef bestaan gedurende (tenminste) 1 uur in de herstelfase van inspanning. Inspanning leidde echter in geen van de groepen tot netto eiwitafbraak.

De studies in deel 2 laten zien dat dagelijkse omstandigheden, zoals het vasten gedurende de nacht en het leveren van lichamelijke inspanning op een lage intensiteit, in staat zijn aanzienlijke veranderingen in de eiwitturnover op geheel lichaamsniveau te induceren in klinisch en gewichtstabiele COPD patiënten zonder verlies van VVM. De exacte mechanismen, die leiden tot deze veranderingen in de eiwitstofwisseling, zijn tot dusverre onbekend en vergen nader onderzoek.

### **DEEL 3: Aminozuurstatus van de perifere skeletspier in rust en gedurende inspanning**

De skeletspier is een belangrijk reservesysteem. In tijden van vraag reageert ze onmiddellijk op de verhoogde behoefte aan aminozuren voor stofwisseling en eiwitsynthese.

In **hoofdstuk 7** werd het aminozuurprofiel van de skeletspier bestudeerd bij patiënten met COPD. Alhoewel slechts kleine verschillen werden gevonden in het aminozuurprofiel van de totale COPD groep in vergelijking met die van gematchte controlepersonen, waren opmerkelijke verschillen aanwezig in het spieraminozuurprofiel tussen de COPD subgroepen (met en zonder emfyseem). Een hogere concentratie werd gevonden voor de meeste spieraminozuren in de COPD patiënten zonder emfyseem in vergelijking met die van gematchte controlepersonen. Daarentegen waren de meeste aminozuurspiegels juist lager in de COPD groep met emfyseem dan in de controlegroep. Om inzicht te verkrijgen in de exacte factoren die bijdragen aan de gevonden verschillen in het aminozuurprofiel van de skeletspier van de twee COPD subgroepen is verder onderzoek noodzakelijk. De gevonden resultaten in deze studie tonen echter aan dat stratificatie en karakterisering van de COPD groep

naar de twee subgroepen van belang is wanneer verder onderzoek gedaan wordt naar de aminozuurstofwisseling van de perifere skeletspier in COPD.

In eerder onderzoek werden consistent verlaagde vertakte-keten aminozuurspiegels gevonden in plasma van patiënten met COPD. In hoofdstuk 7 werd nagegaan in hoeverre het onderliggend longlijden en de aanwezigheid van hyperinsulinemie geassocieerd zijn met de verstoringen in het vertakte-keten aminozuurprofiel in het plasma van deze patiënten. Leucine (LEU) bleek het enige vertakte-keten aminozuur te zijn welke verlaagd was in plasma van COPD patiënten. Verder waren de insulinespiegels hoger in deze patiënten dan in controlepersonen. De verhoogde insulinespiegels waren geassocieerd met verhoogde waarden voor de spier-plasma LEU gradiënt. Deze bevinding suggereert dat een specifieke verandering in het vertakte-keten (LEU) metabolisme mogelijk aanwezig is in COPD. Een gestoord membraantransport systeem van LEU tussen spier en plasma zou hierbij een rol kunnen spelen.

In hoofdstuk 8 werd aandacht besteed aan het aminozuur glutamaat (GLU). Deze is in normale situaties in hoge mate aanwezig in de skeletspier. Intracellulair GLU is bekend als een belangrijke substraat voor de synthese van glutamine en de antioxidant glutathione in de spier. In de huidige studie werden de gevolgen van veranderingen in de GLU concentratie voor de glutamine en glutathione status in de skeletspier bestudeerd in COPD patiënten met emfyseem. We vonden verlaagde concentraties voor GLU, glutamine en glutathione in de skeletspier van emfyseempatiënten in vergelijking tot die van leeftijd-gematchte gezonde controlepersonen. In zowel de COPD- als de controlegroep was de GLU concentratie significant geassocieerd met de glutathione concentratie maar niet met de glutaminestatus. De data in deze studie suggereren, dat het vermijden van verlaagde GLU spiegels van belang kan zijn in de preventie van oxidatieve stress in de perifere skeletspier van patiënten met COPD.

Verzuring treedt veelvuldig en vroegtijdig op tijdens lichamelijke inspanning in patiënten met COPD. Verzuring kan ongunstig zijn voor deze patiënten aangezien het een extra belasting legt op hun toch al beperkte ventilatoire capaciteit. In hoofdstuk 9 is de relatie bestudeerd tussen de veneuze lactaatstijging tijdens een maximale fietsergometertest en de GLU spiegel in rust in de skeletspier van COPD patiënten, aangezien het bekend is dat GLU als substraat betrokken is in meerdere metabole routes tijdens inspanning. Verlaagde spiegels voor spier GLU in rust en gereduceerde waarden voor lactaatrempel tijdens inspanning werden gevonden in patiënten met COPD in vergelijking met die van een gematchte controlegroep. GLU spiegel evenals de lactaatrempel waren verlaagd met name in de COPD patiënten met emfyseem. Verhoogde waarden voor spier GLU en lactaatrempel werden daarentegen gevonden in lichamelijke actieve controles in vergelijking met lichamenlijk inactieve controlepersonen. Dit duidt erop dat lichamelijke inactiviteit, naast factoren die gerelateerd zijn aan de aanwezigheid van emfyseem (zoals een verlaagde diffusiecapaciteit en arteriele  $pO_2$ ), mogelijk een rol speelt bij de totstandkoming van de verlaagde GLU spiegel in de skeletspier van COPD patiënten. Via een verminderde

omzetting van pyruvaat naar alanine in plaats van lactaat draagt een gereduceerde GLU spiegel waarschijnlijk bij aan de vroegtijdige lactaatstijging tijdens inspanning in patiënten met COPD.

Het is bekend, dat inspanning de aminozuurstofwisseling van gezonde personen beïnvloedt. In **hoofdstuk 10** werd het aminozuurprofiel van de skeletspier en van het plasma van COPD patiënten na 20 minuten submaximale constante inspanning vergeleken met die van gezonde controles. Inspanning resulteerde in een verlaging van de meeste aminozuurspiegels in de spier, terwijl een stijging werd gevonden in de spiegels van verschillende plasma aminozuren in vergelijking met beginwaarden. Dit duidt op een verhoogde afgifte van aminozuren uit de spier gedurende inspanning bij patiënten met COPD. De exacte mechanismen, die leiden tot deze gestegen inspanningsgeïnduceerde aminozuurafgifte van skeletspier aan plasma, zijn nog onduidelijk.

Samenvattend werd in dit proefschrift spiervmassaverlies bestudeerd in patiënten met COPD vanuit een metabool en functioneel perspectief. Aanzienlijke verschillen werden gevonden in de patronen van weefselverlies tussen COPD patiënten met en zonder emfyseem. Er werd aangetoond dat skeletspierzwakte aanwezig is in COPD patiënten en dat deze geassocieerd is met verlies van VVM met name van de extremiteiten. Aanzienlijke veranderingen werden gevonden in de eiwitstofwisseling van klinisch- en gewichtstabiele COPD patiënten gedurende dagelijkse omstandigheden zoals na overnacht vasten en gedurende submaximale lichamelijke inspanning. Echter geen netto eiwitafbraak was aanwezig in beide omstandigheden in de COPD groep. Specifieke verstoringen in het aminozuurprofiel van de skeletspier werden gevonden in de COPD patiënten in rust, evenals na inspanning.

Specifieke aandacht werd besteed aan het aminozuur glutamaat aangezien glutamaat als substraat een rol speelt in meerdere metabole routes in rust evenals tijdens inspanning.

Naast de opmerkelijke verschillen in lichaamssamenstelling tussen de COPD groep met en zonder aanwezigheid van emfyseem, werden aanzienlijke veranderingen in de eiwitstofwisseling op geheel lichaamsniveau en in de aminozuurstatus van de perifere skeletspier gevonden in rust en gedurende inspanning. Om de metabole veranderingen, die ten grondslag liggen aan het spiervmassaverlies in COPD te verklaren, is meer inzicht nodig in de rol van mediators, die geassocieerd zijn met de aanwezigheid van emfyseem. Deze informatie is van belang bij de behandeling van spiervmassaverlies en dient als rationale voor meer specifieke en innovatieve behandelingen in COPD patiënten met en zonder emfyseem.